Nicht f. d. Austausch

AUS DER CHARITÉ-KINDERKLINIK ZU BERLIN
LEITER: PROF. DR. GEORG BESSAU

DIURESEHEMMUNG DURCH PYRAMIDON

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

VORGELEGT VON

JOHANNES ULRICH
AUS GELSENKIRCHEN

AM 15. MÄRZ 1936

1936

140

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin
Dekan: Prof. Dr. Georg Magnus
Referent: Prof. Dr. Georg Bessau

Erschienen in der
„Monatsschrift für Kinderheilkunde", 63. Band, 1/2. Heft
(Verlag von Julius Springer in Berlin W 9)

In der Charité-Kinderklinik wurde man bei der Behandlung von Kindern mit hohen Pyramidondosen wegen Polyarthritis rheumatica acuta auf erhebliche Schwankungen der ausgeschiedenen Harnmengen aufmerksam. Ein Blick auf die Harnausscheidungskurven mußte zur Feststellung genügen, daß diese Schwankungen im deutlichen Zusammenhang mit der Pyramidonbehandlung standen. Die Kurven, die dieser Arbeit beigegeben werden, sind 4 Ausschnitte aus den sich über viele Monate erstreckenden 3 Originalkurven. Sie zeigen das Wesentliche, auf das es bei dieser Arbeit ankommt. Die schwarzen Längsbalken bedeuten Menge des Tagesurins, die hellen Längsbalken die Gewichtsmenge der aufgenommenen festen und flüssigen Nahrung, die schwarzen Querbalken zeigen die Tage der Pyramidonbehandlung an.

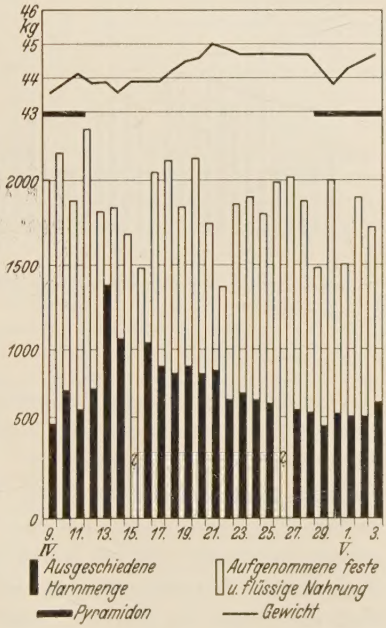

Abb. 1.

Man sieht, daß zu Zeiten der Behandlung mit hohen Pyramidondosen die Harnausscheidung sich mit geringen Schwankungen auf niedrigen Werten hält. Sobald jedoch das Pyramidon abgesetzt wird, tritt regelmäßig am ersten oder zweiten pyramidonfreien Tag eine Harnflut ein, welche die

vorherige Ausscheidung um das Doppelte, bei gleichzeitiger Auswirkung von Milchtagen gar um das Dreifache (Beispiel 4) übertrifft. In den folgenden Tagen nimmt die Harnausscheidung fast gleichmäßig von Tag zu Tag langsam ab (siehe besonders Abb. 1 und 3). Erneute Pyramidongabe hat einen sofortigen Sturz der Ausscheidungskurve auf die in Pyramidonzeiten üblichen Höhen von durchschnittlich 500—600 ccm zur Folge (Abb. 2 und 4).

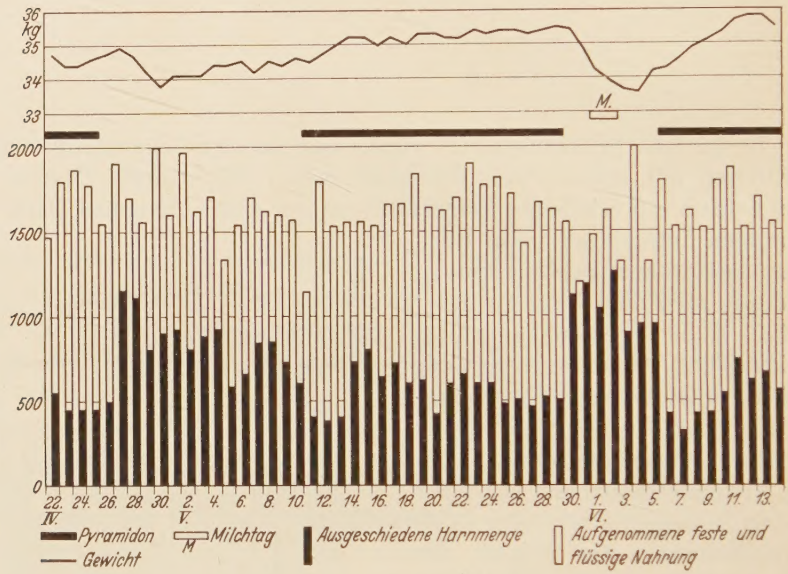

Abb. 2.

Was mag die Ursache der geringeren Harnausscheidung unter dem Einfluß des Pyramidons sein? Zuerst glaubte man, daß eine erhöhte Schweißsekretion während der Pyramidonbehandlung die niedrige Flüssigkeitsausscheidung durch die Niere bewirke. Starke Schweiße in den Pyramidontagen hat man jedoch nicht beobachtet. Nur bei einem Fall findet sich im Aufnahmebefund vermerkt — also zu einer Zeit, wo der Patient noch gar nicht unter Pyramidoneinfluß stand —, daß das Kind an Händen und Füßen stark schwitze.

Eine erhöhte Perspiratio insensibilis könnte indessen auch Ursache einer geringeren Harnausscheidung sein. Die Höhe der Perspiratio insensibilis und ihre Veränderung unter Pyramidon wurde wegen der Schwierigkeit des Verfahrens bei den Kindern nicht bestimmt. Die Möglichkeit einer erhöhten Perspiratio insensibilis als

Ursache unserer Beobachtung wollen wir jedoch bei der Auswertung unserer Kurven im Auge behalten.

Zunächst wird unsere Aufmerksamkeit indes durch Gewichtsschwankungen, die sichtlich vom Pyramidon verursacht werden, auf die Frage gelenkt, ob nicht eine durch Pyramidon verursachte Flüssigkeitsspeicherung der Gewebe zur Erklärung herangezogen werden kann.

Die Gewichtsschwankungen sind in den Kurven durch ausgezogene Linien verzeichnet. Besonders die Abb. 2, 3 und 4 geben deutliche Beispiele eines Zusammenhangs zwischen Absetzung des Pyramidons und Gewichtssturz. Die Krankengeschichten, auf die Gewichtsschwankungen hin genauer geprüft, werden den Eindruck eines Zusammenhangs zwischen Absetzen des Pyramidons und Gewichtssturz verstärken.

Fall 1. G. P. Bei unserem 1. Fall (G. P.) handelt es sich um einen 13jährigen Knaben, dessen Eltern beide gesund sind. Herzkrankheiten, die uns hier besonders interessieren müssen, sind in der väterlichen Verwandtschaft vorgekommen. Im 2. oder 3. Lebensjahr wurde gelegentlich einer ärztlichen Untersuchung bei dem Jungen ein angeborener Herzfehler festgestellt, der aber keine Beschwerden verursachte. Mit 8 Jahren erkrankte er an Gelenkrheumatismus. Das Herz soll sich damals nicht verschlechtert haben. An den Gelenken sind seitdem keine Erscheinungen wieder aufgetreten. 3 Wochen vor der jetzigen Krankenhausaufnahme hatte der Knabe eine Halsentzündung. Seither klagt er über Mattigkeit, Herzklopfen und Atemnot beim Treppensteigen. Der Untersuchungsbefund vom 14. III. 33 spricht von einem gut entwickelten, großen Jungen in gutem Allgemeinzustand. Ein lautes, reibendes Geräusch ist am stärksten über der Basis des Herzens, nach der Spitze zu schwächer, zu hören. E.K.G.: Rechts überwiegen Q-R-S in Ableitung 1. P und T. kräftig in allen Ableitungen. Tachykardie. A-V-Intervall an der oberen Grenze der Norm (0,17—0,18). Diagnose: Es handelt sich anscheinend um einen offenen Ductus Botalli, kombiniert mit einer Endokarditis. Zeichen einer Dekompensation waren nicht vorhanden. Keine Cyanose, keine Ödeme. Leber und Milz waren nicht vergrößert. Bei der Einlieferung schwitzte der Patient stark an Händen und Füßen. Mit der Aufnahme in die Klinik am 15. III. 33 beginnt die Pyramidonbehandlung. Es werden in 3 verschieden langen Perioden täglich 2,0 g Pyramidon oral verabreicht. Frei von Herzbeschwerden, jedoch ohne geänderten Herzbefund, wird der Junge am 3. VI. 33 gebessert nach Hause entlassen.

Während der $2^1/_2$ Monate langen Behandlung steigt das Gewicht des Knaben von 40,8 kg auf 45 kg. Die Gewichtsschwankungen innerhalb der 3 Behandlungsphasen und in den dazwischenliegenden Pausen gibt die nachfolgende Tabelle an. Eine Behandlungsphase und die ihr folgende Pause werden als eine Periode bezeichnet. Während der Pyramidonbehandlung zeigt die Gewichtskurve gewöhnlich nur einen Anstieg. Negative Schwankungen und ihre Ursachen werden in der Rubrik „Gewichtsschwankungen" aufgeführt. In der Behandlungspause pflegt das Gewicht nach einem anfänglichen Sturz nach einigen Tagen wieder anzusteigen. Deshalb findet sich unter der Abteilung „Behand-

Tabelle 1.

	Pyramidonbehandlung			Behandlungspause			Bemerkungen
	Dauer der Behandlung	Gewichtsanstieg	Gewichtsschwankungen	Dauer der Pause	anfänglicher G.-Abfall	folgender G.-Anstieg	
1. Periode	14 Tage	+ 2 kg	200 g Verlust nach Obsttagen	2 Tage	— 200 g	—	Gewichtsabfall vom 2. Tage der Pause
2. Periode	12 Tage	+ 1,4 kg	Unbedeutend	17 Tage	— 450 g	+ ca. 1 kg	Abfall am 1. Tag. Anstieg vom 4. Tage
3. Periode	31 Tage	+ 1 kg	In den ersten Tagen 800 g Verlust (Gelenkbeschwerden, geringere Nahrungsaufnahme)	4 Tage	— 700 g	—	Gewichtsabfall vom 1. Tage an

lungspause" eine Rubrik für den Gewichtsabfall und eine 2. für den folgenden Gewichtsanstieg. Unter „Bemerkungen" wird gesagt, an welchem Tage der Gewichtssturz bzw. der Gewichtsanstieg einsetzt.

Diese Tabelle will besagen, daß während der 1. Pyramidonbehandlung das Gewicht vom 15. III.—29. III. mit einer Unterbrechung am 21. III. (1 Tag nach einem Obsttag) um 2 kg zunimmt. Am 2. Tag der zweitägigen Pause, am 30. III., sinkt das Gewicht um 200 g. Einen vermutlich weiteren Gewichtsabsturz verhindert erneute Pyramidonmedikation am 31. III.

In der 2. Periode (bis zum 11. IV.) steigt das Gewicht mit geringen Schwankungen von 42,7 kg auf 44,1 kg. 17 Tage wird nun die Behandlung unterbrochen. Gleich am 1. Tage fällt das Gewicht. In 3 Tagen verliert der Knabe 450 g. Am 4. Tage der Pause wird die Gewichtskurve wieder positiv und steigt um etwa 1 kg.

Die 3. Pyramidonperiode vom 29. IV.—29. V. verzeichnet in den ersten Tagen einen Gewichtsverlust von 800 g, der sich durch geringeres Wohlbefinden (erneute Gelenkbeschwerden) und durch verminderte Nahrungsaufnahme erklären läßt. Danach steigt das Gewicht, zunächst besonders stark, mit einigen Schwankungen bis auf 45,7 kg. Das Absetzen des Pyramidons macht sich dann wieder durch einen Gewichtsverlust, diesmal um 700 g, bemerkbar.

Die Diureseschwankungen bei diesem Kinde folgen ganz den oben aufgeführten Gesetzen. Ebenso wie das Gewicht sind die Harnmengen

von der Pyramidonbehandlung abhängig. Sie zeigen aber umgekehrt wie das Gewicht ihre höchsten Werte in den Behandlungspausen. Die höchste Ausschwemmung fand bei unserem Patienten jedesmal am 2. pyramidonfreien Tag statt. In der 1. Pause betrug sie am 30. III. 1300 ccm, in der 2. Pause am 13. IV. 1390 ccm, in der 3. Pause am 31. V. 1170 ccm (Veramoneinfluß?). Am 1. pyramidonfreien Tag war die Höhe der ausgeschwemmten Harnmengen 1. 790 ccm 2. 770 ccm, 3. 900 ccm. Diese Ausscheidungswerte liegen auch schon höher als die durchschnittlichen Werte von 500 ccm an Pyramidontagen. Ein Obsttag am 20. III. wirkte sich durch einen einmaligen Diureseanstieg auf 800 ccm aus. Veramon 0,4 bzw. 0,2 g pro die vermochte durch seine geringen Pyramidonmengen die Diurese nur wenig zu beeinflussen.

Fall 2 (K. U.). Der zweite Fall (K. U.) zeigt ähnliche Verhältnisse wie der erste. Auch hier handelt es sich um einen 13jährigen Jungen. Die Mutter ist gesund, der Vater ist seit dem Kriege herzleidend. Im 8. und 12. Lebensjahr hatte der Knabe Gelenkrheumatismus. Kurz vor Weihnachten 1932 erkrankte er erneut an Gelenkrheumatismus in den Knie- und Fußgelenken. Nach 3tägigem Krankenlager schwanden die Schmerzen. Der Patient stand auf. Er war jedoch auffallend schwach und kurzatmig. Herzstiche sollen schon früher aufgetreten sein, Atemnot aber erst nach den letzten Gelenkschmerzen.

Unser Patient wird als ein seinem Alter entsprechend großer, sehr magerer Junge von leidlichem Allgemeinzustand geschildert. Die Haut ist sehr blaß, die Gefäße scheinen überall durch. Der Puls ist gut gefüllt, beschleunigt. Die Herzgrenzen sind nach rechts und nach links oben etwas verbreitert. Ein deutlich hebender Spitzenstoß ist im 7. I.K.R. 2 Querfinger außerhalb der Mamillarlinie tastbar. Bei der Herzpalpation fühlt man ein deutliches Schwirren. An der Spitze und über den Ostien hört man ein lautes systolisches und an umschriebener Stelle ein diastolisches Geräusch. Die Herzaktion ist beschleunigt, aber regelmäßig. Diagnose: Mitralinsuffizienz und -stenose. Dyspnoe und Ödeme bestehen nicht, Leber und Milz sind nicht vergrößert. Während der Versuchsdauer vom 1. II.—25. VI. nimmt der Knabe um etwa 4 kg an Gewicht zu. Über die Gewichtsschwankungen unterrichtet die folgende Tabelle.

Man sieht wiederum bei der Behandlung mit täglich 2,0 g Pyramidon per os einen Gewichtsanstieg. Dieser Anstieg ist in den ersten Behandlungstagen besonders steil. Nach dem Absetzen des Pyramidons tritt ein Gewichtssturz ein, dem nach 5—7 pyramidonfreien Tagen ein neuer Gewichtsanstieg folgt.

In der 1. Pyramidonperiode vom 1. II.—19. III. steigt das Gewicht fast geradlinig um etwa 2 kg an, fällt jedoch noch in den letzten Tagen der Behandlung langsam wieder ab. Da sich in den ersten Tagen der Pause das Gewicht in gleicher Weise weiter senkt, kann man schwer sagen, wo oder ob überhaupt ein Pyramidoneinfluß

Tabelle 2.

	Pyramidonbehandlung			Behandlungspause			Bemerkungen
	Dauer der Behandlung	Gewichtsanstieg	Gewichtsschwankungen	Dauer der Pause	anfänglicher G.-Abfall	folgender G.-Anstieg	
1. Periode	47 Tage	+ 2 kg	Langsamer Abfall in den letzten Tagen	11 Tage	— 400 g	+ ca. 700 g	Der langsame Gewichtsabfall der letzten Behandlungstage setzt sich fort. Anstieg am 5. Tag. Einfluß des P. undeutlich
2. Periode	26 Tage	+ 1,5 kg	Negative Schwankungen, bedingt durch Tage stärkerer Auschwemmung	15 Tage	— 1100 g	+ 800 g	Gewichtsabfall vom 3. Tag. Gewichtsanstieg vom 6. Tag
3. Periode	19 Tage	+ 1 kg	Unbedeutend	7 Tage	— 2000 g	+ 600 g	Gewichtsabfall sofort. Anstieg am 7. Tage
4. Periode	Das Gewicht steigt zunächst steil an			Nicht beobachtet			

einsetzt. Vom 5. pyramidonfreien Tag an nimmt das Gewicht wieder zu.

Der Beginn der 2. Pyramidonperiode wird durch einen steilen Gewichtsanstieg gekennzeichnet (in 3 Tagen 1100 g). Mit kleinen negativen Schwankungen klettert dann das Gewicht langsam weiter in die Höhe. Vom 3. bis zum 5. pyramidonfreien Tag stürzt das Gewicht um 1100 g. Am 6. Tag der Pause beginnt eine neue Gewichtszunahme.

Dieser Gewichtsanstieg setzt sich in gleicher Art in der 3. Pyramidonperiode fort, zeigt aber in den ersten Tagen der Behandlung einen von dem leicht pendelnden Verlauf der übrigen Zeit sich unterscheidenden geradlinigen Anstieg der Kurve (in 3 Tagen 700 g). Mit dem Absetzen des Pyramidons am 30. V. tritt sofort ein Gewichtssturz ein. Er hält 6 Tage an und ist sehr steil. Bei diesem Bilde ist der Zusammenhang zwischen Pyramidon und Gewicht sehr augenfällig. Am 7. Tage der Pause wird die Gewichtskurve wieder positiv.

Am folgenden Tage beginnt die 4. Behandlungsperiode mit einem steilen Gewichtsanstieg in den ersten Tagen (300 g pro Tag). 8 Tage nach Pyramidondarreichung fällt die

Kurve etwas ab und hält sich dann bis zum 25. VI. auf ungefähr gleicher Höhe.

Über die Diureseschwankungen ist ähnliches zu sagen wie beim ersten Fall. Die höchsten Ausschwemmungswerte finden sich am 1. oder 2. Tag der Pause:

1. Pause: 1200 ccm; 2. Pause: 1150 ccm; 3. Pause: 1100 ccm.

Der hemmende Einfluß des Pyramidons zeigt sich besonders deutlich in den ersten 3—4 Tagen der Pyramidongabe. Milchtage wirken sich durch eine stärkere positive Zacke aus.

Fall 3 (M. K.). Die 3. Krankengeschichte stellt uns ein 13jähriges Mädchen vor, das mit stärkeren Dekompensationserscheinungen zur Aufnahme in die Klinik kommt. Das Kind hatte früher häufig Halsentzündungen. Im März 1931 bekam es einen Gelenkrheumatismus. Bei der damaligen ärztlichen Untersuchung wurde ein Herzfehler festgestellt. Nach dem Verschwinden der Gelenkerscheinungen fühlte sich die Patientin $1^1/_2$ Jahre völlig wohl, sie konnte sogar radfahren. Im Dezember 1932 traten nach einer Mandelentzündung Schmerzen in zahlreichen Gelenken und Fieber auf. Die Gelenkbeschwerden vergingen nach kurzer Zeit, doch seit Mitte Dezember hatte das Kind über Stiche in der Herzgegend, starken Husten und äußerste Schwäche zu klagen. Es kann jetzt nicht mehr Treppen steigen, keine weiten Strecken gehen; es muß halb aufgerichtet im Bette schlafen, da es sonst vor Atemnot aufwacht.

Ein großes, abgemagertes Kind. Der Puls ist kräftig, gut gefüllt, celer et altus. Es besteht eine deutliche Pulsation des Herzens mit Vorbuckelung der Brustwand. Der Herzspitzenstoß ist schwirrend im 6. I.K.R. ein Querfinger außerhalb der Mamillarlinie zu fühlen. Ein lautes, systolisches, reibendes Geräusch mit etwas metallisch klingendem Beginn ist an der Spitze zu hören. Über der Basis hört man ein systolisches und ein diastolisches Geräusch, das nach der Aorta hin etwas leiser wird. Der 2. Pulmonalton ist betont, die Herzaktion ist stark beschleunigt. — Die Leber überragt fast 2 Querfinger den Rippenbogen. Sie bleibt während der ganzen Behandlung wenigstens 1 Querfinger breit unter dem Rippenbogen. Cyanose und Ödeme bestehen nicht. Diagnose: Mitralinsuffizienz, Stadium der Dekompensation. Aorteninsuffizienz? Die Behandlung mit 2,0 g Pyramidon oral wurde gleich nach der Aufnahme begonnen. Da die Patientin das Pyramidon schlecht vertrug, wurde es später rectal verabreicht. Ein Unterschied der rectalen gegenüber der oralen Darreichung ist weder in der Gewichts- noch in der Harnausscheidungskurve zu beobachten. Bisweilen hat man nicht mit der vollen Tagesdosis von 2,0 g die Behandlungsphase begonnen, sondern mit 0,4—1,0 g, und hat oft auch mit solch niedrigen Dosen die Behandlung abgeschlossen. Das Gewicht des Kindes stieg während der Versuchsdauer vom 31. III.—17. XI. 33 von 30,6 auf 36,5 kg.

Zur nachstehenden Tabelle 3 ist zu bemerken, daß man die stärkere Dekompensation der Patientin, ihr häufig schlechtes Wohlbefinden (Erbrechen) und die Milchtage bei der Bewertung der Gewichts- und Harnausscheidungskurven mit in Rechnung setzen muß. Strophantin scheint während der Pyramidonbehandlung keinen Einfluß auszuüben. Ob dem Strophantin in den Tagen nach dem Absetzen des

Tabelle 3.

	Pyramidonbehandlung			Behandlungspause			Bemerkungen
	Dauer der Behandlung	Gewichtsanstieg	Gewichtsschwankungen	Dauer der Pause	anfänglicher Gewichtsabfall	folgender Gewichtanstieg	
1. Periode	12 Tage	+ 1600 g	Gewichtsabfall beginnt am letzten Tag (geringe Dosis = 1 g!)	22 Tage	— 1700 g	+ 2200 g	Der Gewichtsabfall am letzten P.-Tag (geringe P.-Dosis), dann steiler Abfall. Anstieg vom 4. Tag
2. Periode	3 Tage	+ 200 g	Kurve pendelnd!	12 Tage	— 500 g	+ 500 g	Kurve pendelnd! Abfall vom 1. Tag. Anstieg vom 7. Tag
3. Periode	5 Tage	+ 500 g	Negative Zacke von 300 g am 2. Tag	7 Tage	— 1000 g	+ 100 g	Abfall vom 2. Tag. Anstieg vom 4. Tag
4. Periode	3 Tage	+ 1100 g	—	16 Tage	— 1000 g	+ 500 g	Abfall vom 3. Tag. Anstieg vom 9. Tag
5. Periode	2 Tage	+ 600 g	—	2 Tage	— 500 g	+ —	Abfall am 3. und 4. Tag nach P.-Absetzung (das ist der 1. und 2. P.-Tag der 6. Periode
6. Periode	62 Tage	+ 1200 g	Öfter negative Schwankungen durch Milchtage und geringeres Wohlbefinden	10 Tage	— 1800 g	+ 500 g	Abfall vom 2. Tag. Anstieg vom 8. Tag
7. Periode	17 Tage	+ 1600 g	Durch Obst- und Milchtage negative Schwankungen	25 Tage	— 2600 g	+ 1800 g	Abfall am letzten P.-Tag (0,5 g Pyr.). Anstieg vom 8. Tag
8. Periode	6 Tage	+ 900 g	—	27 Tage	— 700 g	+ 2500 g	Abfall vom 1. Tag. Anstieg vom 4. Tag

Pyramidons eine Bedeutung für Gewicht und Diurese zukommt, wage ich nicht zu entscheiden, da ich die gleichzeitige Wirkung von Milchtagen nicht ausschließen kann.

Die erste Pyramidondarreichung wirkt sich bei dem dekompensierten Kinde durch eine bedeutende Gewichtszunahme aus. In 12 Tagen nimmt es um 1600 g zu, davon 900 g in den ersten 3 Tagen. Am letzten Pyramidontag, an dem nur 1,0 g Pyramidon verabreicht wird, sinkt das Gewicht schon wieder um 200 g, stürzt dann nach

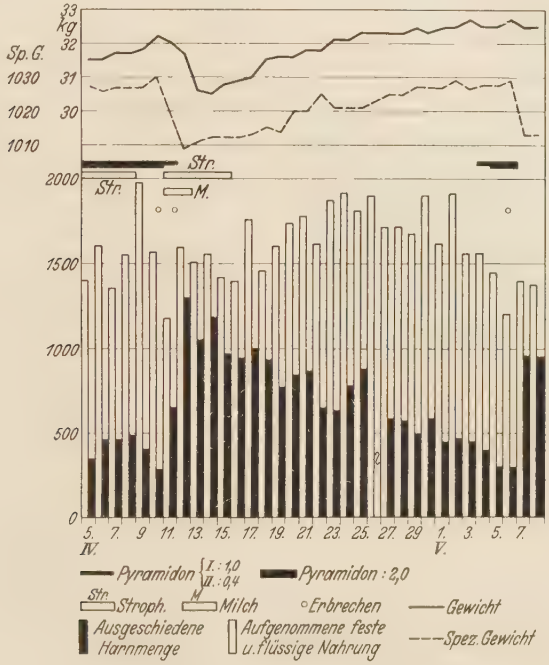

Abb. 3.

Pyramidonentzug in 3 Tagen, begünstigt durch Milchtage und Strophantin, um weitere 1500 g. Das Gewicht des Kindes beträgt jetzt 100 g weniger, als vor der Pyramidonbehandlung. Am 4. pyramidonfreien Tag setzt ein neuer Gewichtsanstieg ein (siehe Kurve Abb. 3).

Die 2. Pyramidonperiode wie auch die nachfolgende Pause, bietet keine besonders charakteristische Gewichtskurve, sie pendelt zu stark.

Die 3. und 4. Periode sind dafür, trotz der kurzdauernden Pyramidonwirkung, recht bezeichnend. In den Pyramidontagen steigt das Gewicht ziemlich stark (1000 g in 3 Tagen bei der 4. Periode), fällt

vom 2. bzw. 3. pyramidonfreien Tag schnell wieder ab. Am 4. bzw. 7. Tag hört der Gewichtsabfall auf (siehe Kurve Abb. 4).

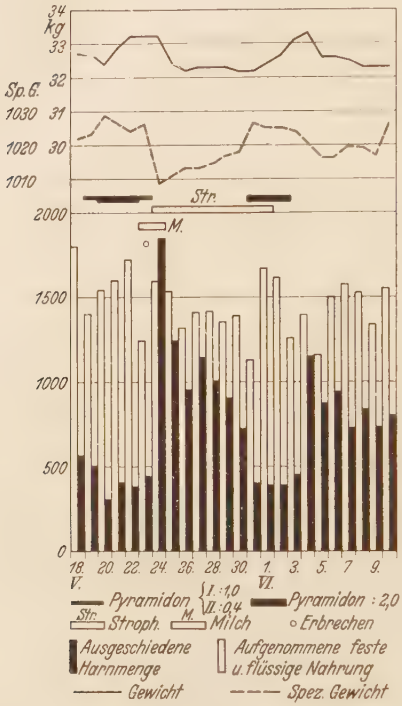

Abb. 4.

Periode 5 umfaßt nur 4 Tage, zeigt aber auch das Wesentliche.

Die Pyramidonbehandlung in der 6. Periode erstreckt sich über 62 Tage. Milchtage und mangelndes Wohlbefinden zeigen ihre Spuren in negativen Gewichtszacken. Am 2. Tag der Pause beginnt ein steiler Gewichtssturz, der am 8. Tag wieder einer Zunahme weicht.

Die 7. Periode ist durch einen besonders steilen Gewichtssturz gekennzeichnet. Die 8. Periode bietet nichts Neues.

Der Einfluß des Pyramidons auf die Diurese ist in jeder Periode charakteristisch. In den ersten 3—4 Tagen der Pyramidonbehandlung ist die Ausscheidung am geringsten (400 ccm). In den folgenden Tagen hält sie sich auf 500—600 ccm. Absetzen des Pyramidons wirkt sich stets durch ein Anschnellen der Diurese aus. Über die Maximalwerte der Diurese in den einzelnen Perioden gibt die folgende Zusammenstellung Auskunft.

1. Periode:	1300 ccm	am 1. Tag	Strophantin, Milch,
2. Periode:	900 ccm	am 1. Tag	— ,
3. Periode:	1850 ccm	am 1. Tag	Strophantin, Milch,
4. Periode:	1150 ccm	am 2. Tag	— ,
5. Periode:	1060 ccm	am 2. Tag	,
6. Periode:	1940 ccm	am 1. Tag	Milch,
7. Periode:	1100 ccm	am 2. Tag	Strophantin, Obst,
8. Periode:	1000 ccm	am 1. Tag	— — .

Die Zusammenstellung zeigt das gleiche, was die früheren Fälle schon lehrten, daß nämlich die Ausscheidung nach Absetzen des Pyramidons auf ungefähr das Doppelte anschnellt, daß gleichzeitige

Wirkung von Milchtagen — weniger von Obsttagen und Strophantin — sogar eine Steigerung um das etwa Dreifache nach sich zieht.

Zu bemerken ist noch, daß sich in den ersten Tagen des Oktobers, das ist in der 7. Periode, das gewohnte Diureseniveau gleichzeitig mit vermehrter Nahrungsaufnahme hebt, im übrigen aber charakteristisch bleibt.

Nach dem Studium dieser 3 Krankengeschichten kann kein Zweifel darüber bestehen, daß durch hohe Pyramidondosen die Diurese — besonders in den ersten Tagen — gehemmt wird, wogegen die Gewichtszunahme eher gefördert wird. Wieviel der Gewichtszunahme unserer Kinder dem Pyramidoneinfluß, wieviel dem normalen Wachstum zuzurechnen ist, läßt sich nicht abgrenzen. Der gewichtsfördernde Pyramidoneinfluß ist nur aus dem besonders steilen Gewichtsanstieg in den ersten Pyramidontagen (durchschnittlich 300 g pro die) zu vermuten. Nach dem Absetzen des Pyramidons steigt die Diurese steil an, während das Gewicht abnimmt. Diuresekurve und Gewichtskurve sind also von der Pyramidondosierung abhängig; sie zeigen einen entgegengesetzten Verlauf.

Eine Erklärungsmöglichkeit dieser Beobachtungen gibt die Annahme einer Flüssigkeitsspeicherung im Körper durch Pyramidonwirkung. Flüssigkeitsspeicherung trotz gleichbleibender Nahrungsaufnahme muß sich in einem Gewichtsanstieg auswirken. Diese durch Wasserretention bedingte Gewichtszunahme wird von dem normalen Gewichtsanstieg unserer wachsenden Kinder überlagert und erst durch den Gewichtssturz deutlich. Dieser Gewichtssturz setzt zusammen mit der starken Harnausscheidung ein, sobald der Pyramidoneinfluß aufhört.

Das stets zu beobachtende langsame Verebben der Harnausscheidung nach Aufhören der Pyramidonwirkung läßt sich mit der Vorstellung einer vorausgehenden Flüssigkeitsspeicherung gut vereinbaren. Der Körper, befreit von der Vormundschaft des Pharmakon, sucht seinen Wasserüberschuß abzugeben und seinen Wasserhaushalt nach den von der normalen, zentralen Steuerung und den Kreislaufverhältnissen bestimmten Bedingungen einzuregulieren. Der Niere wird zunächst ein starker Wasserüberschuß zur Ausscheidung angeboten. Durch übersteigerte Harnausscheidung wird der Flüssigkeitsüberschuß im Körper von Tag zu Tag geringer; die Diurese sinkt daher ab.

Die Flüssigkeitsspeicherung hat in keinem Fall zur Bildung von sichtbaren Ödemen geführt. Die Leberschwellung bei dem Mädchen

wurde nicht durch Pyramidonwirkung, sondern durch die Kreislaufschwäche hervorgerufen. Trotzdem muß die Flüssigkeit in den Geweben latent festgehalten worden sein. Denn 1—2 l Flüssigkeit — um solche Mengen handelt es sich — können nicht in der Blutbahn zurückgehalten werden, ohne stärkere Dekompensationserscheinungen zu machen.

Zu dem Ergebnis, daß hohe Pyramidondosen eine Flüssigkeitsspeicherung der Gewebe und dadurch eine Diuresehemmung verursachen, gelangte schon Scherf[1] auf Grund seiner 1931 veröffentlichten Beobachtungen an 50 Patienten der Wiener Klinik. Scherf wurde durch Gewichtsschwankungen seiner Patienten auf die Frage des Pyramidoneinflusses auf die Harnausscheidung aufmerksam. Sein Blick wurde also von vornherein auf die Wasserretention als Ursache gerichtet, während man in der Berliner Charité-Kinderklinik, ohne die Wiener Arbeiten zu kennen, durch die schwankenden Urinmengen zur gleichen Frage kam. Im Unterschied zu Scherf, der das Pyramidon immer nur 5 Tage reichte, wurde in unseren 3 Fällen das Pharmakon in verschieden langen Perioden von wenigen Tagen Dauer bis zu mehreren Wochen bei verschieden langen Pausen gegeben. Die Pyramidonbehandlung unserer Kinder wurde nur von ihren rheumatischen Erscheinungen bestimmt und hat niemals eine Korrektur zur Klärung unserer Frage erhalten.

Scherf berichtet, daß von 50 Kranken 42 auf Pyramidon mit einem Gewichtsanstieg von mehr als $^1/_2$ kg antworteten. Von diesen 42 Patienten nahmen 21 um 1—2 kg zu, 11 davon um mehr als 2 kg. Die Gewichtsschwankungen unserer Kinder bewegen sich in diesen von Scherf angegebenen Höhen. Die Gewichtsverluste lagen zwischen 200 und 2600 g. Bei einem direkten Vergleich der Scherfschen Gewichtszahlen mit den unsrigen muß man in Rechnung setzen, daß Scherf die Gewichtszunahme, wir jedoch notgedrungen den Gewichtsverlust als Maßstab anführen. Die Gewichtszunahme soll nach Scherf nicht immer dem Gewichtsabfall entsprechen.

Die Gewichtsverluste waren für das einzelne Kind nicht immer die gleichen. Die Änderung hing — eine ausreichende Medikation und Pause (4 Tage zum mindesten) vorausgesetzt — nicht von der verschieden langen Pyramidondarreichung ab. Eher lassen sich Zusammenhänge mit Kreislaufverhältnissen der Kinder finden. Die Gewichtsverluste bei zweien unserer Kinder, deren Pyramidonbehandlung 3mal unterbrochen wurde, nahmen von Mal zu Mal zu.

1. Fall (G. P.): a) 200 g, b) 450 g, c) 700 g Gewichtsverlust.

2. Fall (K. U.): a) 400 g, b) 1100 g, c) 2000 g Gewichtsverlust.

Der 3. Fall läßt sich hier nicht bewerten, weil durch Dekompensation und Milchtage starke Verschiebungen eintraten. Die Zunahme der Gewichtsverluste spricht vielleicht für eine Besserung der Kreislauffunktion.

Für die Stärke der Diuresehemmung ist die Pyramidondosis bestimmend. 2,0 Pyramidon pro die wirkten stets diuresehemmend. Bei einer Tagesdosis von 1,0 g oder gar 0,5 g Pyramidon war die Harnausscheidung größer als bei 2,0 g Pyramidon. Die höchste Ausschwemmung trat aber immer erst bei vollkommener Pyramidonfreiheit ein. Eine Diuresehemmung geringen Grades ist also auch diesen Dosen noch zuzusprechen (Fall 1, 3. Periode und Fall 3, 1. Periode). Für die Gewichtskurve gilt das gleiche. 1,0 g bzw. 0,5 g Pyramidon am Ende der Behandlung mit 2,0 g Pyramidon gegeben, ließen die Gewichtskurve absinken. Der steile Gewichtssturz setzte aber erst bei völliger Pyramidonfreiheit ein.

Die Diuresehemmung ist in den ersten 3—4 Tagen der Behandlung am stärksten, worauf schon bei der Besprechung von Fall 2 und 3 aufmerksam gemacht wurde. Vom 4. bzw. 5. Tage an hält sich die Ausscheidung auf einer Höhe von 500—600 ccm.

Wertvoll würde es sein, zu wissen, wieweit die Harnmengen unter Pyramidonwirkung hinter der gewöhnlichen Ausscheidung zurückbleiben. Um die zahlenmäßige Größe der Diuresehemmung durch Pyramidon angeben zu können, müßte man die Normalausscheidung der Kinder kennen. Die durchschnittliche Harnsekretion vor der Pyramidonbehandlung wurde bei keinem Kinde gemessen; die Pyramidonmedikation wurde gleich bei Aufnahme in die Klinik begonnen. Man könnte fragen, ob sich als Maßstab für die normale Ausscheidung nicht die Werte der letzten Tage der längsten Behandlungspausen heranziehen ließen. Die längsten Behandlungspausen waren 17 bzw. 22 Tage (Kurve Abb. 1 und 2). Sie verzeichnen zuletzt Werte, die unter Pyramidoneinfluß ebenfalls erreicht wurden. Ob dies der tiefste Stand bleiben wird oder ob die Ausscheidungsmengen in den folgenden Tagen weiter sinken werden, ist nicht zu sagen. Würden die letzten Werte dieser längsten Pausen die Normalwerte sein, dann müßte man folgern, daß die Diurese nach anfänglich starker Hemmung durch das Pyramidon (in den ersten 3—4 Tagen) vom Körper auf annähernd normale Werte eingestellt wird. Hier würde sich auch die Beobachtung einreihen, daß das Gewicht in den ersten Pyramidontagen stark anschnellt, dann langsam wie in den pyramidonfreien Tagen weitersteigt.

Da das Gewicht nur in den ersten 4—7 pyramidonfreien Tagen

sinkt, die Harnkurve aber noch abfällt, wenn die Gewichtskurve schon wieder ansteigt, kann man andererseits auch annehmen, daß die fragliche, normale Harnausscheidung am letzten Tage des Gewichtssturzes erreicht sei. Die Normalausscheidung würde danach bei 800—900 ccm liegen.

Weshalb sinken dann aber die Harnausscheidungswerte weiter? Handelt es sich um eine einfache Überkompensation oder sind die mangelhaften Kreislaufverhältnisse unserer herzkranken Kinder die Ursache? — Daß die geschädigte Herzkraft eine ungenügende Flüssigkeitsbewegung und -ausscheidung bewirkt, läßt sich vermuten, weil der Gewichtsabfall in der Behandlungspause verschiedentlich größer, als der Anstieg während der Behandlung ist. Danach findet auch in den langen, pyramidonfreien Behandlungspausen eine Flüssigkeitsretention statt.

Zur Aufklärung der Kurven Abb. 1 und 3 lassen sich also zwei Möglichkeiten heranziehen. Einmal könnte, wie vorhin angedeutet, das gleichmäßige Absinken der Diuresekurve dadurch bedingt sein, daß der Körper sich auf die Normalausscheidung einreguliert, die ungefähr der Ausscheidung in den späteren Pyramidontagen entspricht. Anderseits könnte durch mangelnde Herzkraft eine anormale Flüssigkeitsretention bei verminderter Harnsekretion schon in den letzten Tagen der Behandlungspause stattfinden. Daß nach Absetzen des Pyramidons das Gewicht bisweilen stärker absinkt, als es während der Pyramidonbehandlung gestiegen ist, läßt den Schluß zu, daß Pyramidonentzug auf den Wasserhaushalt eine Stoßwirkung ausübt, die zu einer überstarken Harnausschwemmung führt.

Die fehlende Kenntnis der Normalausscheidung der Kinder macht einen exakten, zahlenmäßigen Vergleich der gesteigerten Harnsekretion nach dem Absetzen des Pyramidons mit den gleichzeitigen Gewichtsverlusten unmöglich. Jedoch kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß der Gewichtsverlust geringer ist, als die durch die Niere ausgeschwemmten Flüssigkeitsmengen. Die Annahme einer durch Pyramidon verursachten erhöhten Perspiration insensibilis vermag die sonst unverständliche Erscheinung zu erklären. Die erhöhte Perspiratio insensibilis geht nach dem Absetzen des Pyramidons zur Norm über. Die zu Pyramidonzeiten durch Haut und Lunge ausgeschiedenen großen Flüssigkeitsmengen müssen nun auch von den Nieren bewältigt werden. Sie werden ohne Einfluß auf die Gewichtskurve bleiben, die Diuresekurve aber erhöhen.

Die vorhin behandelte Frage, weshalb die Diurese bis auf Werte absinkt, die zu Pyramidonzeiten erreicht wurden, wird durch

die Einbeziehung der Perspiratio insensibilis noch schwieriger und verwickelter. Unsere Kurven lassen uns im Stich. Nur eine genaue Messung der Normalausscheidung und der Perspiratio insensibilis und ihre Veränderung durch Pyramidon kann die letzte Klarheit verschaffen.

Als Ursache der Flüssigkeitsretention kann sowohl eine Schädigung des harnausscheidenden Apparates der Niere wie eine Veränderung der Flüssigkeitssteuerung der Gewebe in Frage kommen.

Für eine Nierenschädigung durch Pyramidon spricht bei unseren Fällen nichts. Die Konzentrationsfähigkeit war jedesmal gut. In den Kurven 3 und 4 (Fall 3) ist das spezifische Gewicht des Harns durch gestrichelte Linie angegeben. In allen 3 Fällen verhielt sich das spezifische Gewicht stets umgekehrt proportional zur ausgeschiedenen Harnmenge. Als höchster spezifischer Wert ist 1035, als niedrigster 1008 verzeichnet. Fall 1 hatte gar keinen Sedimentbefund. Der geringe Befund an Leukocyten und Epithelien von Fall 2 läßt keinen Einfluß des Pyramidons erkennen, ebenfalls der etwas stärkere Befund von Fall 3 nicht. Auch Scherf sah keine Beeinflussung der Nieren.

Averbuck[2], der an Kaninchen die Diuresehemmung durch Pyramidon und andere Antipyretika studierte, kam zu dem Schluß, daß die Diuresehemmung „wohl kaum auf einer direkten Nierenwirkung beruhe. Es liege vielmehr nahe, anzunehmen, daß die Wasserverschiebung in den Geweben und die dadurch bewirkte Harnverminderung im wesentlichen zentrogen zustande komme." Seine Tierversuche beweisen, daß die Diuresehemmung durch Antipyrin, Pyramidon und Chinin durch die Diuretica Coffein oder Novurit verhindert werden können.

Die Diuresehemmung könnte auch erst sekundär durch Änderung des Salzhaushaltes herbeigeführt werden. Während Scherf eine mit der Diuresehemmung einhergehende Kochsalzretention feststellte, erhielt Averbuck bei seinen Kaninchen unterschiedliche Kochsalzwerte. Von uns wurde die Kochsalzausscheidung nicht gemessen.

Die primäre Ursache der Diuresehemmung durch Pyramidon bleibt jedenfalls eine Änderung der zentralen Steuerung. L. Brings[3] erbrachte dafür den Beweis an sog. Thalamus- und Vierhügelkaninchen: nach Abtragen des Großhirns und des Striatums besteht die Pyramidonwirkung noch, während sie bei Fehlen des Thalamus und der Regio subthalamica ausbleibt.

Pyramidon macht also eine Diuresehemmung durch Beeinflussung der thalamischen und subthalamischen Zentren.

Die Erscheinung, daß die Diuresehemmung und der Gewichtsanstieg in den ersten Tagen der Pyramidonbehandlung am stärksten ist, läßt sich dahin deuten, daß die zentrale Beeinflussung durch das Pyramidon in den ersten Tagen besonders stark ist, daß nach etwa 4 Tagen jedoch eine gewisse Gewöhnung an das Pharmakon eintritt.

Ein Einfluß des Pyramidons auf die Perspiratio insensibilis ist nicht auszuschließen. Die Perspiratio insensibilis scheint durch hohe Pyramidondosen erhöht zu werden.

Literaturverzeichnis.

[1] Scherf, Klin. Wochenschr. **10**, Nr 24, 1110. — [2] S. H. Averbuck, Naunyn-Schmiedebergs Arch. **157**, 330 (1930). — [3] Ludwig Brings, Naunyn-Schmiedebergs Arch. **162**, 515 (1931).

Lebenslauf.

Am 13. Juli 1910 wurde ich zu Gelsenkirchen als Sohn des Büro-vorstehers Gustav Ulrich geboren. Ich besuchte das Gelsenkirchener Realgymnasium, das Bismarck-Realgymnasium zu Dortmund und bestand in Essen an der Goethe-Schule Ostern 1929 das Abiturium. Ich studierte in Freiburg i. Br., München und Berlin. Am 8. Februar 1935 bestand ich in Berlin das med. Staatsexamen. Als Praktikant war ich sieben Monate an der I. med. Klinik und Poliklinik der Charité in Berlin tätig, die übrige Zeit des Praktischen Jahres verbrachte ich am Pathologischen Institut des Schöneberger Krankenhauses in Berlin. Am 15. März 1936 wurde ich approbiert.

Druck der Spamer A.-G. in Leipzig. — Printed in Germany.